



HỘI CHỨNG THẬN HƯ' NGUYÊN PHÁT KHÁNG STEROID Ở TRẺ EM: THEO DÕI LÂU DÀI VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA BỆNH THẬN GIAI ĐOẠN CUỐI.

**Nguyễn Đức Quang, Vũ Huy Trụ, Thân Thị Thúy Hiền,
Lê Minh Cường, Võ Thị Thanh Trang**



ĐẶT VẤN ĐỀ

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

Bệnh cầu thận thường gặp nhất ở trẻ em.
10 – 20% kháng với điều trị steroid, có nguy cơ cao bị các biến chứng:

- nhiễm trùng, tắc mạch, suy dinh dưỡng
- suy thận giai đoạn cuối

ĐIỀU TRỊ

Lui đạm niệu hoàn toàn, giảm tốc độ tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối, hạn chế các tác dụng phụ của thuốc ức chế miễn dịch.

Chưa có điều trị tối ưu cho các bệnh nhi bị HCTH kháng steroid.



ĐẶT VẤN ĐỀ

MỤC TIÊU

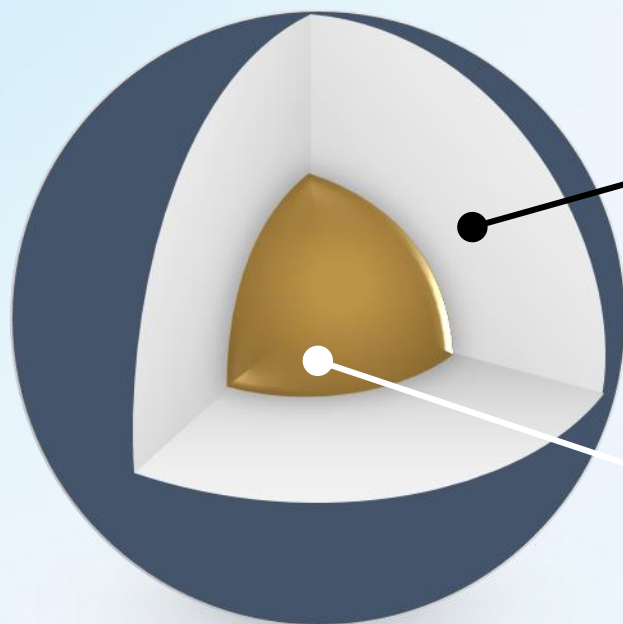
Đánh giá kết quả điều trị của các thuốc ức chế miễn dịch (CsA, TAC và MMF), kết cục và các yếu tố nguy cơ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối của hội chứng thận hư nguyên phát kháng steroid tại bệnh viện Nhi Đồng I.





ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Thiết kế nghiên cứu:** hồi cứu, mô tả loạt ca có phân tích
- **Đối tượng nghiên cứu:**



Dân số mục tiêu

SRINS tại khoa Thận, bệnh viện
Nhi đồng I

Dân số chọn mẫu

các trường hợp thỏa tiêu chí
chọn mẫu

- **Cỡ mẫu:** lấy trọn mẫu



ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chí chọn mẫu:

1

Tiêu chí chọn vào

- HCTH nguyên phát kháng steroid sớm hoặc trễ
- Tuổi khởi phát từ 1 – 15 tuổi
- GFR lúc khởi phát > 30 ml/phút/1,73m²
- Theo dõi ít nhất 6 tháng sau điều trị thuốc ức chế calcineurine
- Điều trị tại bệnh viện Nhi Đồng I từ tháng 08/2005 đến 02/2019

2

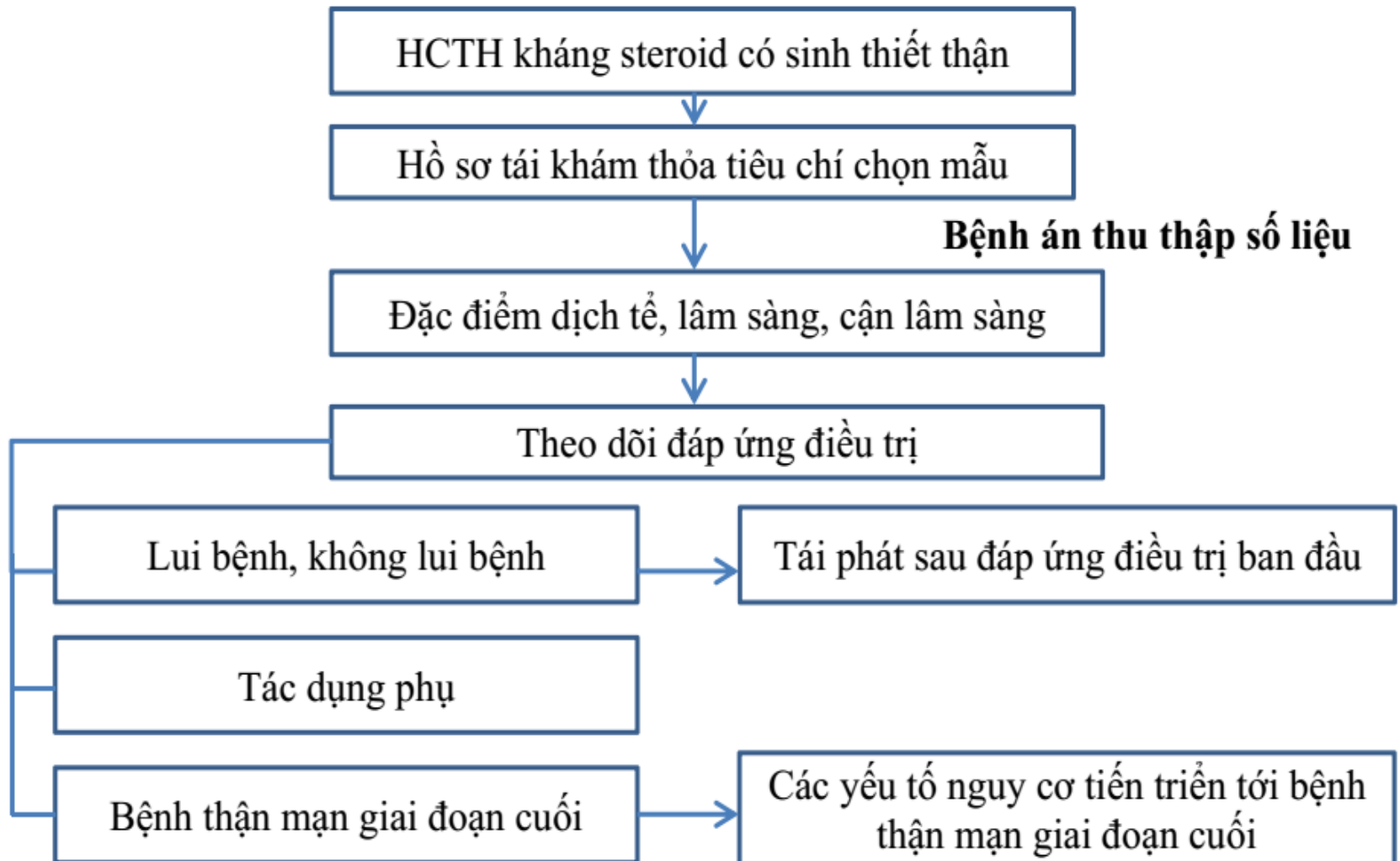
Tiêu chí loại ra

- HCTH nhũ nhi hoặc HCTH dạng hội chứng
- Tiền sử gia đình HCTH kháng steroid
- Bệnh cầu thận màng hoặc viêm cầu thận tăng sinh màng
- HCTH thứ phát sau bệnh thận IgA, Henoch-Schonlein, Lupus đỏ, nhiễm HBV hoặc HCV mạn
- Thông tin không đầy đủ theo bệnh án thu thập số liệu.



ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

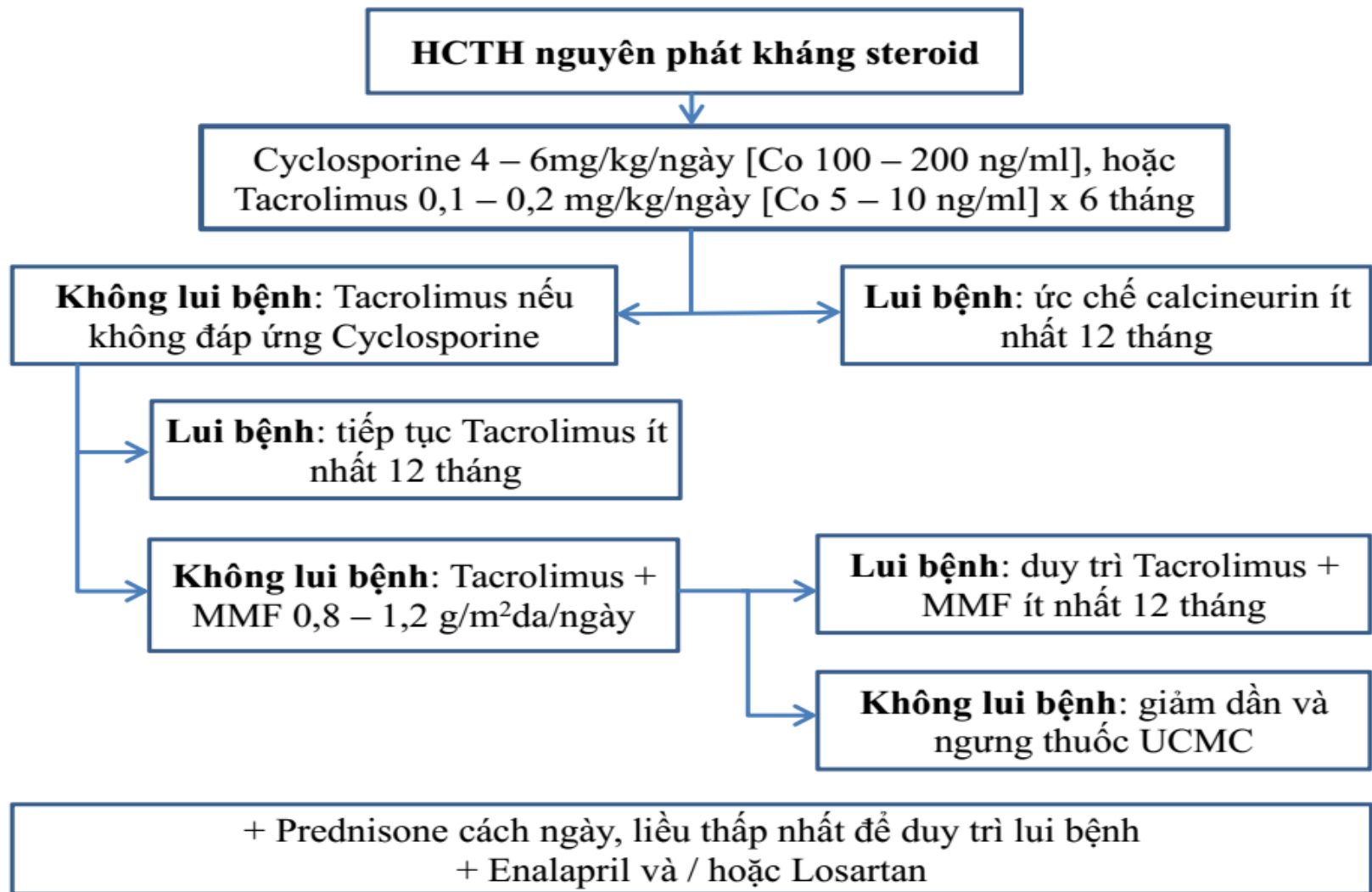
❖ Lưu đồ tiến hành nghiên cứu





ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- ❖ Phác đồ điều trị HCTH nguyên phát kháng steroid tại bệnh viện Nhi Đồng I





ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

● Đáp ứng điều trị:

- **Lui bệnh hoàn toàn:** không phù, albumine máu $> 2.5\text{g/dl}$ và đạm niệu /giấy nhúng âm/vết hoặc đạm/creatinin niệu $< 20\text{mg/mmol}$.
- **Lui bệnh một phần:** không phù, albumine máu $> 2,5\text{g/dl}$ và đạm niệu /giấy nhúng $\geq 100\text{mg/dl}$ hoặc đạm/creatinin niệu $20 - < 200\text{mg/mmol}$.
- **Không lui bệnh:** phù hoặc albumine máu $\leq 2,5\text{g/dl}$ hoặc đạm/creatinin niệu $\geq 200\text{mg/mmol}$.

● Độ lọc cầu thận ước đoán (eGFR) theo công thức Schwartz cải tiến

- ESRF khi $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ da.



ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

● *Xử lý và phân tích số liệu:*

- Tỷ lệ khả năng sống còn của thận (đến khi ESRF) được phân tích bằng đường Kaplan-Meier.
- Kiểm định Log-rank và phân tích đa biến bằng hồi quy Cox để xác định các yếu tố nguy cơ tới ESRF.
- Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.
- Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích bằng phần mềm Stata 14.



KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1

Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng
lúc khởi phát bệnh

2

Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

3

Kết cục điều trị của HCTH nguyên phát
kháng steroid



Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng lúc khởi phát bệnh

Biến số	Tần suất (số ca: 142)	Tỷ lệ (%)
Tuổi khởi phát (năm):	4,54 (2,19 - 7,33)	
< 10 tuổi	127	89,4
≥ 10 tuổi	15	10,6
Giới nam	90	63,4
Cao huyết áp	16	11,3
Tiểu máu	52	36,6
eGFR (ml/phút/1,73m ² da)		
giai đoạn 1	96	67,6
giai đoạn 2	35	24,7
giai đoạn 3	11	7,8
Kháng steroid sớm	65	45,8
Sinh thiết thận		
MCD	103	72,5
FSGS	39	27,5



	Brazil [86] (n = 136)	Đức [12] (n = 44)	Iran [35] (n = 71)	Ai Cập [70] (n = 53)	Chúng tôi (n = 142)
MCD	39%	25%	21,1%	24,5%	72,5%
FSGS	54,4%	70%	32,4%	30,2%	27,5%
DMP	6,6%	2,5%	28,2%	1,9%	-
MN	-	-	5,6%	9,4%	-
MPGN	-	-	12,7%	7,5%	-
DMS	-	2,5%	-	-	-
Bệnh thận IgA	-	-	-	13,2%	-



Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

Đáp ứng ban đầu (sau 6 tháng) với các thuốc ức chế miễn dịch

Thuốc ức chế miễn dịch		Lui bệnh hoàn toàn n (%)	Lui bệnh một phần n (%)	Không lui bệnh n (%)	Tổng số
Bước 1	CsA*	92 (69,2%)	30 (22,6%)	11 (8,3%)	133
	TAC*	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0 (0%)	9
Bước 2	TAC (kháng CsA)	4 (18,2%)	9 (40,9%)	9 (40,9%)	22
Bước 3	TAC + MMF	4 (40%)	2 (20%)	4 (40%)	10

**: đáp ứng điều trị ban đầu sau 6 tháng giữa CsA và TAC không có sự khác*



Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

- KDIGO: 3 thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng (49 trẻ)
 - lui bệnh trong nhóm CsA 69% (31% CR, 38% PR)
 - lui bệnh trong nhóm chứng 0 - 16%

Lombel RM., Hodson EM., Gipson DS. (2013). Treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol, 28(3), 409–414.

- Ehrich JH: Điều trị trẻ SRINS có FSGS vô căn, không do gen bằng prednisone + CsA
 - CR 77%, kết quả này thậm chí tốt hơn khi ức chế miễn dịch được tăng cường bằng methylprednisolone tĩnh mạch.
 - Tỷ lệ lui bệnh 84% là cao hơn đáng kể khi so với điều trị CsA đơn độc.

16.Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007). Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(8), 2183–2193.



Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

● Choudhry S: một nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng, không mù trên 41 trẻ SRINS

- hiệu quả lui bệnh của TAC và CsA lúc 6 và 12 tháng là không khác biệt
- tỷ lệ tái phát của CsA cao hơn có ý nghĩa so với TAC, $p = 0,01$.

Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009). Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis, 53(5), 760–769.

● Wang W:

- TAC có hiệu quả gây lui bệnh ban đầu nhiều hơn CsA ($p = 0,001$)
- số lượt các đợt tái phát giữa 2 nhóm điều trị (năm thứ nhất: $p = 0,88$; năm thứ hai: $p = 0,26$).

Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, et al (2012). Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 27(11), 2073–2079.



Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

Tái phát sau lui bệnh ban đầu với thuốc CNIs

	Cyclosporine	Tacrolimus	Giá trị p
Số ca tái phát khi điều trị	90/122 (75,4%)	5/9 (55,6%)	0,26
Số lần tái phát khi điều trị	3 (2 - 6)	2 (1 - 3)	0,38
Thời gian điều trị (tháng)	25,2 (15,6 - 55,6)	17 (14,8 - 56,2)	0,79



Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

- Tái phát 70% các trường hợp đáp ứng với điều trị thuốc CNIs sau khi ngưng các đợt điều trị 6 tháng và 12 tháng.

Lombel RM., Hodson EM., Gipson DS. (2013). Treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol, 28(3), 409–414.

- Hamasaki Y:

- 31 trẻ SRINS đạt lui bệnh hoàn toàn: 22 còn điều trị thuốc ức chế miễn dịch lúc 5 năm (CsA ở 19 bệnh nhân) và 7/22 bệnh nhân này tiếp tục tái phát thường xuyên.

Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H et al (2013): for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. Pediatr Nephrol, 28, 765–771.

- Klaassen I:

- 15/19 bệnh nhân được ngưng CsA sau thời gian trung vị 3,1 năm (0,5 – 14 năm) mà không có tái phát ở 11/15 (73%) bệnh nhân với thời gian theo dõi trung vị 9,7 năm.

Klaassen I, Ozgoren B, Sadowski CE et al (2015). Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. Pediatr Nephrol, DOI 10.1007/s00467-015-3109-3.



Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

Tác dụng phụ của thuốc CNIs

	Cyclosporine (n = 122)	Tacrolimus (n = 35)
Rậm lông	10 (8,2%)	0 (0%)
Phì đại nước răng	6 (4,9%)	0 (0%)
Tiểu đường do thuốc	0 (0%)	1 (2,9%)
Tổn thương thận cấp	0 (0%)	2 (5,7%)
Tổn thương thận mạn	4 (3,3%)	3 (8,6%)



Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

- Choudhry S: độc thận kéo dài do CsA là 10% và do TAC là 4,7%.

Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009). Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis, 53(5), 760–769.

- Gulati S: rối loạn chức năng thận cấp do TAC xuất hiện ở 3/22 trẻ.

Gulati S, Prasad N, Sharma RK et al (2008). Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Nephrol Dial Transplant, 23(3), 910–913.

- Các sang thương độc thận mạn có thể phát triển mà không kèm giảm GFR.

Niaudet P, Boyer O. Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects, in Pediatric Nephrology, Ellis D. Avner, William E. Harmonm, Patric Niaudet, Editors. 2016, Springer: Verlag Berlin Heidelberg. p. 839–882.



Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

TAC + MMF + Pred

- Nikibakhsh AA: 23 trẻ HCTH kháng steroid và CsA được điều trị với CsA 5 mg/kg/ngày, MMF 30 mg/kg/ngày trong 6 tháng và prednisone giảm liều
 - 47.82% CR, 8,7% PR mà không có tác dụng phụ đi kèm.
- Chúng tôi: tỷ lệ lui bệnh ban đầu sau 6 tháng là 60% (CR 40% và PR 20%) và tiếp tục duy trì tỷ lệ lui bệnh này (CR 30% và PR 30%) sau thời gian điều trị trung vị 13,9 tháng.

Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M et al (2011). Treatment of steroid and cyclosporine-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. International Journal of Nephrology, doi: 10.4061/2011/930965.



Đáp ứng điều trị các thuốc ức chế miễn dịch

MMF + Pred

- Gipson DS: 138 bệnh nhân (93 trẻ em) có SRINS và FSGS: 46% trường hợp điều trị CsA đạt CR hoặc PR so với 33% trường hợp điều trị MMF và Dexamethasone liều cao (OR 0,59).

Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al (2011). Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney Int, 80(8), 868–878.

- Sinha A: CR hoặc PR sau 6 tháng điều trị bằng TAC: 44,8% nhóm điều trị MMF so với 90,3% nhóm điều trị TAC có kết cục thuận lợi (lui bệnh kéo dài, tái phát không thường xuyên) lúc 12 tháng.

Sinha A, Gupta A, Kalaivani M et al (2017). Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney International, doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.019.

- Gellermann J: SRINS có FSGS đạt được lui bệnh ban đầu với CNIs, điều trị MMF đơn độc có thể đạt được lui bệnh duy trì kéo dài, bảo tồn chức năng thận và kiểm soát huyết áp tốt hơn.

Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U (2012). Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant, 27, 1970– 1978.

- Chúng tôi: 6 ngộ độc mạn với CNIs và 2 lệ thuộc CNIs.
 - 62,5% lui bệnh (CR 37,5% và PR 25%).



Kết cục điều trị của HCTH nguyên phát kháng steroid

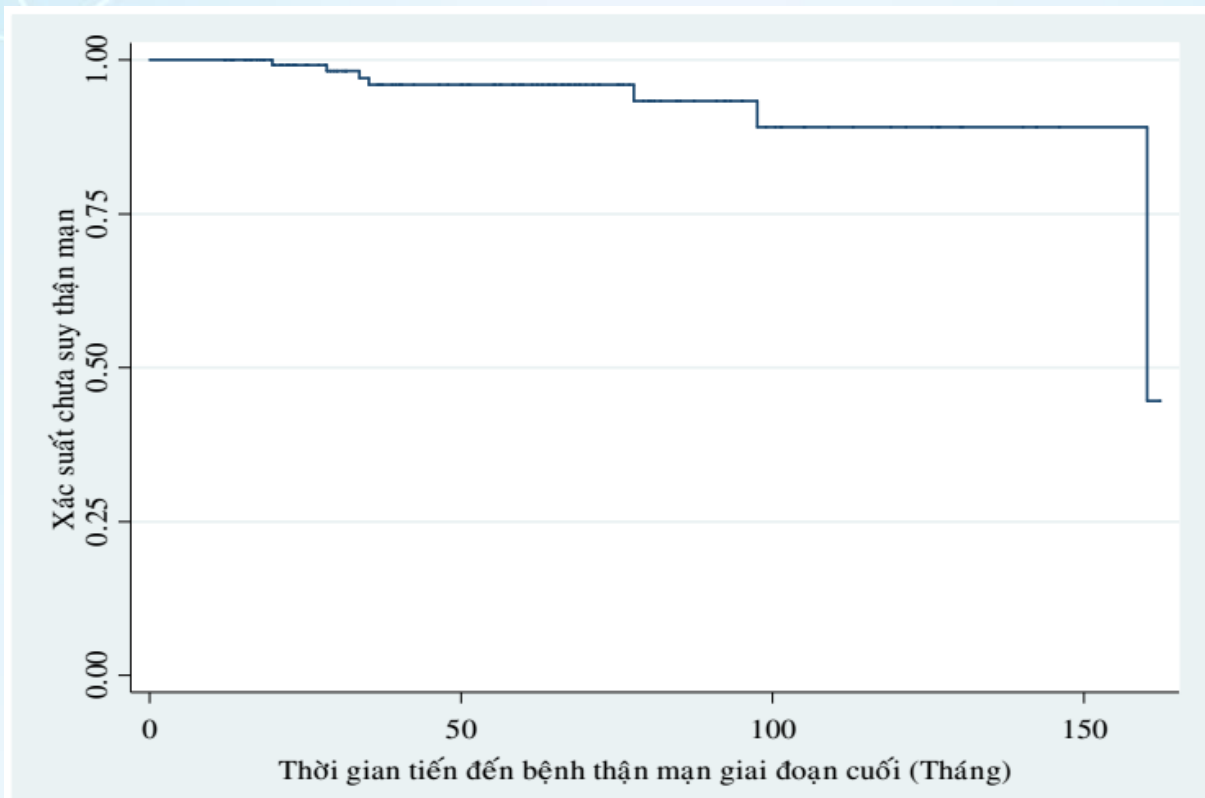
- Thời gian trung vị là 50,6 tháng (từ 12 đến 162,2 tháng)

Đáp ứng eGFR	Lui bệnh hoàn toàn n (%)	Lui bệnh một phần n (%)	Không lui bệnh n (%)	Tổng số n (%)
Giai đoạn 1	61 (67%)	23 (25,3%)	7 (7,7%)	91 (64,1%)
Giai đoạn 2	30 (81,1%)	7 (18,9%)	0 (0%)	37 (26,1%)
Giai đoạn 3	3 (42,9%)	3 (42,9%)	1 (14,2%)	7 (4,9%)
Giai đoạn 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Giai đoạn 5	0 (0%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (4,9%)
Tổng số	94 (66,2%)	34 (23,9%)	14 (9,9%)	142 (100%)



Kết cục điều trị của HCTH nguyên phát kháng steroid

- 97,9% vẫn sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch
 - prednisone 4,2%
 - CNIs 25,4%
 - prednisone + CNIs 57,8%
 - prednisone + CNIs + MMF 4,2%
 - prednisone + MMF 6,3%
- 2,1% không thuốc ức chế miễn dịch



Đồ thị Kaplan-Meier biểu thị thời gian tiến tới ESRF

- Tỷ lệ sống không ESRF sau 5 năm là 96% (95% khoảng tin cậy 89,5% - 98,5%) và sau 10 năm theo dõi là 89,1% (95% khoảng tin cậy 73,5% - 95,8%).



Kết cục điều trị của HCTH nguyên phát kháng steroid

- Trautmann A: 21,9% ESRF trong 612 trẻ SRINS
 - tỷ lệ sống không ESRF lúc 5, 10 và 15 năm lần lượt là 74%, 58% và 48%.

Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, et al (2017). Long-term outcome of Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. J Am Soc Nephrol, 28, 3055–3065.

- Zagury A: 41,9% ESRF trong 136 trẻ SRINS tại Brazil.
 - Tỷ lệ sống không ESRF là 71,5%, 58,4%, 55,3%, 35,6% và 28,5% lúc 5 năm, 10 năm, 15 năm, 20 năm và 25 năm.

Zagury A, Oliveira AL, Montalvao JA, et al (2013). Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: Long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. J Bras Neurol, 35(3), 191–199.

- Mekahli D: 78 trẻ SRINS tại châu Âu
 - Tỷ lệ sống không ESRF sau 5, 10 và 15 năm lần lượt là 75%, 58% và 53%.

Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al (2009). Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: A multicenter study. Pediatr Nephrol, 24, 1525–1532.

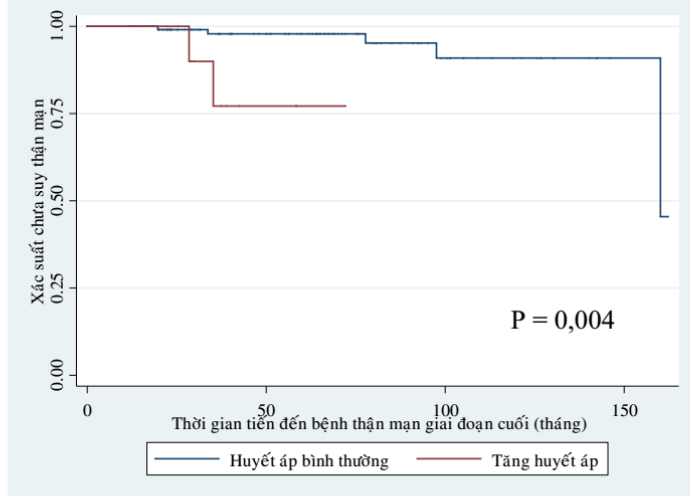


So sánh đặc điểm các bệnh nhân SRINS có và không có ESRF

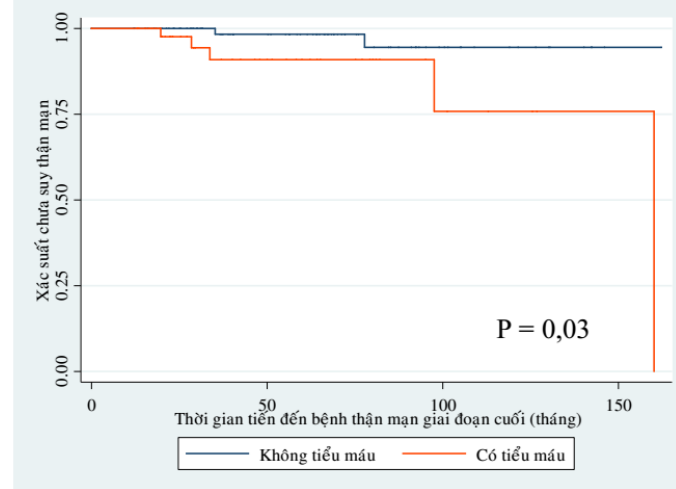
Biến số	ESRF (n = 7)	Không ESRF (n = 135)	p
Tuổi lúc khởi phát (năm)	4.9 (2 - 7,9)	4.5 (2,2 - 7,1)	0,97
< 10 tuổi	7 (100%)	120 (88,9%%)	0,66
≥ 10 tuổi	0 (0%)	15 (11,1%)	
Giới nam	3 (42,9%)	87 (64,4%)	0,07
Cao huyết áp	2 (28,6%)	14 (10,4%)	0,004
Tiểu máu	5 (71,4%)	47 (34,8%)	0,03
eGFR < 60 ml/phút/1,73m ²	1 (14,3%)	10 (7,4%)	0,375
Kháng steroid sớm	5 (71,4%)	60 (44,4%)	0,02
Sang thương thận:			0,83
MCD	4 (57,1%)*	99 (73,3%)	
FSGS	3 (42,9%)	36 (26,7%)	
Thời gian theo dõi (tháng)	35,2 (28,4 - 97,6)	51 (23,3 - 79,2)	0,68
Đáp ứng điều trị sau cùng:			<0,001
Lui bệnh	1 (14,3%)	127 (94,1%)	
Không lui bệnh	6 (85,7%)	8 (5,9%)	



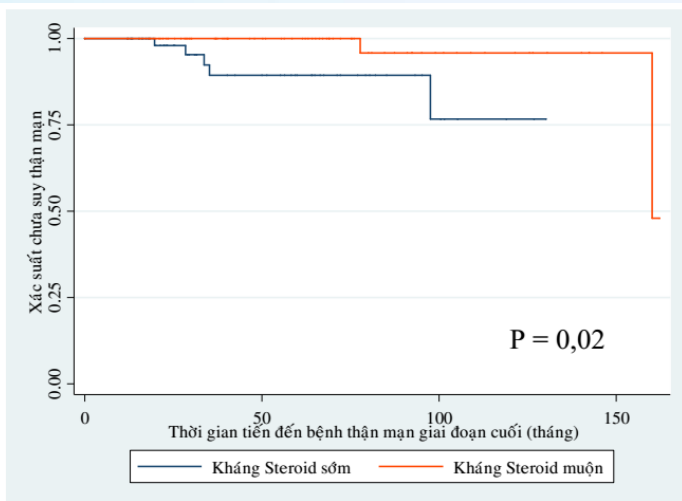
Các yếu tố nguy cơ của ESRF



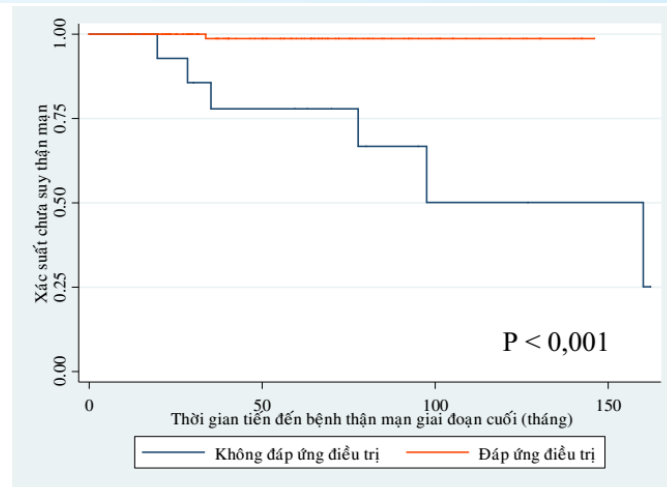
Hình 3.5. Đồ thị Kaplan-Miêre biểu thị xác suất chưa ESRF giữa nhóm có cao huyết áp và huyết áp bình thường lúc khởi bệnh.



Hình 3.6. Đồ thị Kaplan-Miêre biểu thị xác suất chưa ESRF giữa nhóm có tiểu máu và không tiểu máu lúc khởi bệnh.



Hình 3.7. Đồ thị Kaplan-Miêre biểu thị xác suất chưa ESRF giữa nhóm kháng steroid sớm và kháng steroid muộn.



Hình 3.8. Đồ thị Kaplan-Miêre biểu thị xác suất chưa ESRF giữa nhóm đáp ứng điều trị và không đáp ứng điều trị với thuốc ức chế miễn dịch.



Các yếu tố nguy cơ của ESRF

Các yếu tố nguy cơ của ESRF theo phân tích hồi quy COX

Biến số	HR	Giá trị p	95% khoảng tin cậy
Cao huyết áp	5,19	0,14	0,59 – 45,49
Tiểu máu	2,58	0,3	0,42 – 15,70
Kháng steroid sớm	0,21	0,18	0,02 – 2,02
Không lui bệnh	19,83	0,008	2,21 – 177,88



Các yếu tố nguy cơ của ESRF

- Mekahli D: tuổi khởi phát HCTH trên 10 tuổi là yếu tố nguy cơ độc lập của ESRF trong phân tích đơn biến cũng như đa biến.

Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al (2009). Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: A multicenter study. Pediatr Nephrol, 24, 1525–1532.

- Zagury A:
 - tuổi lớn hơn lúc khởi bệnh, tiểu máu, cao huyết áp, kháng steroid sớm, FSGS và kháng với thuốc ức chế miễn dịch là các yếu tố nguy cơ của ESRF.
 - kháng CsA và FSGS là yếu tố tiên đoán trong phân tích hồi quy Cox.

Zagury A, Oliveira AL, Montalvao JA, et al (2013). Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: Long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. J Bras Neurol, 35(3), 191–199.



Các yếu tố nguy cơ của ESRF

● Trautmann A:

- tỷ lệ sống không ESRF lúc 5 năm, 10 năm và 15 năm của MCD là 92%, 79% và 79%; FSGS là 69%, 52% và 37%.
- đáp ứng UCMD trong năm đầu làm giảm nguy cơ ESRF,
- đột biến gen làm tăng đáng kể nguy cơ ESRF.

Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, et al (2017). Long-term outcome of Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. J Am Soc Nephrol, 28, 3055–3065.



KẾT LUẬN

HCTH nguyên phát kháng steroid trẻ em

- CsA hoặc TAC là chọn lựa điều trị hàng đầu.
- Các trường hợp kháng CsA, có thể cân nhắc điều trị TAC hoặc kết hợp TAC với MMF.
- Duy trì CNIs liều thấp kéo dài sau khi đạt được lui bệnh ban đầu nhằm giảm khả năng tái phát HCTH.
- Cân nhắc sinh thiết thận lặp lại để loại trừ độc tính của CNIs trên thận cho các trường hợp phải điều trị CNIs kéo dài > 24 tháng, nhất là các trường hợp có tăng creatinine máu.
- MMF là chọn lựa thay thế cho các trường hợp có dấu hiệu ngộ độc CNIs hoặc các trường hợp lệ thuộc CNIs.
- Kháng với các thuốc ức chế miễn dịch là yếu tố nguy cơ duy nhất của ESRF

A photograph of a pond filled with pink lotus flowers and large green leaves. The text "Thank you" is written in a white, cursive font across the top half of the image.

Thank
you